

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/70, 31/366 Corr. To JP 2002-520272	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/02541 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Januar 2000 (20.01.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: <u>PCT/EP99/04757</u> (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Juli 1999 (07.07.99) (30) Prioritätsdaten: 198 30 732.2 9. Juli 1998 (09.07.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BERTHOLD, Achim [DE/DE]; Erfurter Strasse 1, D-56626 Andernach (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>	

(54) Title: TRANSDERMAL PLASTER CONTAINING AT LEAST ONE ACTIVE INGREDIENT WHICH INFLUENCES BLOOD SERUM LIPID LEVELS

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES PFLASTER, ENTHALTEND MINDESTENS EINEN DIE BLUTFETTWERTE BEEINFLUSSENDEN WIRKSTOFF

(57) Abstract

The invention relates to a preparation containing at least one active ingredient which influences blood serum lipid levels of an organism. The preparation is characterized in that it is in the form of a transdermal therapeutic plaster containing the active ingredient in a self-adhesive matrix layer which is located on the side opposite the skin and which can be covered by a backing layer that is impermeable to the active ingredient.

(57) Zusammenfassung

Eine Zubereitung, enthaltend mindestens einen die Blutfettwerte eines Organismus beeinflussenden Wirkstoff, ist dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines transdermalen therapeutischen Pflasters vorliegt, welches den Wirkstoff in einer an der hautabgewandten Seite mit einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht abdeckbaren selbstklebenden Matrixschicht enthält.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

TRANSDERMALES PFLASTER, ENTHALTEND MINDESTENS EINEN DIE BLUTFETTWERTE BEEINFLUSSENDEN WIRKSTOFF

Die Erfindung betrifft eine Zubereitung, enthaltend mindestens einen die Blutfettwerte eines Organismus beeinflussenden Wirkstoff.

Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um ein Mitglied einer Gruppe von Wirkstoffen, welche in den Lipidstoffwechsel des Organismus eingreifen und zur Behandlung damit in Zusammenhang stehender Erkrankungen eingesetzt werden.

Bei den Stoffen handelt es sich bevorzugt um Inhibitoren der Hydroxy-methyl-Glutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase).

Systemische Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere sogenannte Hyperlipoproteinämien sind in der Pathogenese arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen und deren Folgen wie Herzinfarkt, apoplektischer Insult und arterieller Verschlusskrankungen von großer Bedeutung. In den USA und Europa weisen circa 15 Prozent der Erwachsenen ein erhöhtes Risiko auf, wegen erhöhter Blutlipidwerte kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden. Ein sinnvoller Ansatzpunkt für die Prophylaxe, Therapie und Behandlung der Folgen besteht darin, erhöhte Plasmalipidspiegel zu senken.

Grundlage jeder Behandlung einer Hyperlipoproteinämie ist eine entsprechende Diät. Es muß für eine Gewichtsnormalisierung, für eine geeignete Nahrungszusammensetzung, Fettanteil < 30 % der Gesamtkalorienzahl, für eine ausreichende Ballaststoffzufuhr und für eine reduzierte Cholesterolaufnahme, insbesondere < 300 mg pro Tag gesorgt werden. Ferner ist eine Steigerung der Zufuhr von ungesättigten - vor allem einfach ungesättigten - Fettsäuren zu empfehlen, da diese die Metabolisierung von Lipoproteinen verbessern.

Ist mit den diätetischen Maßnahmen allein keine ausreichende Normalisierung des Lipidblutspiegels zu erreichen und besteht dadurch ein erhöhtes Atheroskleroserisiko, sind zusätzlich li-

lipidsenkende Medikamente indiziert. Durch die Behandlung mit lipidsenkenden Medikamenten kann eine deutliche Verminderung dieser Erkrankungen erzielt werden. In aktuellen Studien, z.B. LCAS - Lipoprotein and Coronary Arteriosclerosis Study; LIPID - Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; CARE - The Cholesterol and Recurrent Events Trial, konnte gezeigt werden, daß die medikamentöse Therapie zur Prävention von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen auch dann greift, wenn die Blutfettwerte vor Behandlung nur leicht erhöht sind oder sogar im Normbereich liegen.

Der Langzeiterfolg von Bypass-Operationen wird oft durch Atherosklerose in den Bypässen begrenzt. Die Progression der Atherosklerose läßt sich durch eine konsequente Senkung des Blut-LDL-Spiegels reduzieren. Es konnte gezeigt werden, daß die Nachbehandlung mit Lovastatin Bypässe länger offen hält und somit zu einer verbesserten Prognose von Bypass-Operationen führt.

Lipidsenkende Medikamente lassen sich einteilen in Stoffe, die den Triglycerid- sowie den Cholesterol-Blutspiegel senken, und Substanzen, die hauptsächlich den Cholesterol-Blutspiegel senken. Zu der ersten Stoffgruppe gehören zum Beispiel Aryloxyalkancarbonsäuren, z.B. Clofibrat, Etofibrat, Etofyllinclofibrat, Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Nicotinsäure, Nicotinylnalkohol und Acipimox. Beispiele für Stoffe, die hauptsächlich den Cholesterol-Blutspiegel beeinflussen, sind: Anionenaustauscherharze wie Colestyramin oder Colestipol; Hemmstoffe der Hydroxymethyl-Glutaryl-CoA-Reduktase, HMG-CoA-Reduktase, Hemmstoffe wie Lovastatin, Simvastatin, Mevastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Cerivastatin oder Atorvastatin, Probucol, Dextrothyroxin und Sitosterol.

Diese Stoffe hemmen die Hydroxy-methyl-Glutaryl-CoA-Reduktase, ein frühes Stadium der Cholesterolsynthese. Diese Inhibitoren

sind die wirksamsten Substanzen zur Behandlung einer Hypercholesterolämie.

Die derzeit handelsüblichen Arzneiformen sind Tabletten und Kapseln in einer Dosierung von 5 bis 40 mg. Die Wirkstoffe werden entweder in ihrer aktiven Form, das heißt als Natriumsalz der Hydroxysäure (z.B. Pravastatin), oder als Pro-Drug, das heißt in ihrer Lactonform (z.B. Lovastatin), verabreicht. Nach oraler Gabe werden jedoch nur circa 30 % der applizierten Dosis aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Der absorbierte Wirkstoffanteil unterliegt dann einem ausgeprägten First-Pass-Effekt. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt im Bereich von 10 bis 30 %. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit der aktiven Wirkstoffform liegt im Bereich von 1-2 Stunden; Ausnahme ist Atorvastatin mit 14 h.

Stand der Technik sind Zubereitungen, die HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe enthalten und zur topischen Anwendung bestimmt sind. Substanzen dieser Klasse können zur Therapie von Hauterkrankungen eingesetzt werden. Dabei dienen die HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe als Antipsoriatika, beispielsweise als Hautalterungsschutzmittel, oder zur Behandlung von Akne. Dabei ist der Wirkstoff in einer klassischen Arzneiform wie Gel, Salbe oder Creme eingearbeitet. Ein nicht therapeutischer Einsatz besteht darin, die hier beschriebene Substanzklasse zur Steigerung der perkutanen Absorptionsrate von normalerweise nur ungenügend resorbierbaren Wirkstoffen einzusetzen.

Systeme, die eine transdermalen Applikation dieser Substanzklasse in Betracht ziehen, sind seltener beschrieben.

US 5,629,014 beschreibt ein System, welches unter anderem zur kontrollierten Abgabe von Lovastatin an die Haut oder Schleimhäute geeignet ist. Dieses System umfaßt einen als Wirkstoffreservoir dienenden mikrozellularen Polyester bzw. Polyetherschaum. Da dieser Schaum selbst nicht klebend ist, ist ein zusätzliches Mittel zur Fixierung des Schaumes auf der Ap-

plikationsfläche notwendig. Dieses schaumartige System fällt relativ dick und inflexibel aus. Somit ist die Anwendung durch den Patienten nicht sehr praktikabel, da das System, durch seine Höhe exponiert, leicht ungewollt entfernbar ist und Körperbewegungen nicht mitmacht.

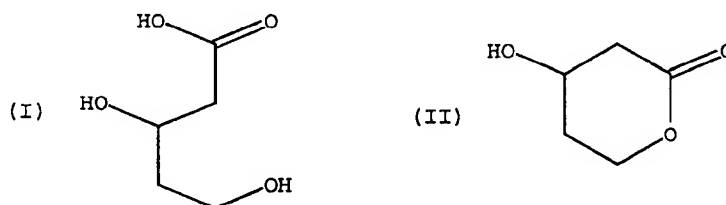
Eine transdermale Applikation von Lipidsenkern, als Gesamtgruppe genannt, wird in der DE 36 34 016 C2 erwähnt. Dieses System ist dadurch gekennzeichnet, daß die für die Haftung verantwortliche Komponente getrennt von dem nicht klebenden Wirkstoffreservoir vorliegt.

Ausgehend vom vorgenannten Stand der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Zubereitung, enthaltend mindestens einen die Blutfettwerte eines Organismus beeinflussenden Wirkung anzugeben, mit welcher eine über längere Zeiträume gleichbleibend langsame sowie exakt dosierbare Abgabe der therapeutisch wirksamen Substanz erzielt werden kann und bei der insbesondere die absolute Bioverfügbarkeit der Substanz bei anwenderfreundlicher Art der Applikation gewährleistet ist, uns wobei die Zubereitung als Wirkstoff-Reservoir dient.

Zur Lösung der Aufgabe wird bei einer Zubereitung der im Oberbegriff des Anspruch 1 genannten Art mit der Erfindung vorgeschlagen, daß sie in Form eines transdermalen therapeutischen Pflasters (TTS) vorliegt, welches den Wirkstoff in einer an der hautabgewandten Seite mit einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht abdeckbaren selbstklebenden Matrixschicht enthält.

Das transdermale therapeutische Applikationssystem nach der Erfindung gewährleistet eine höchst effektive Arzneimitteltherapie, bei der die Freisetzung des Wirkstoffs über einen langen Zeitraum annähernd konstant bleibt und in exakt kontrollierbarer Weise gelingt, wobei auch die absolute Bioverfügbarkeit der Substanz signifikant gesteigert wird.

Weitere Ausgestaltungen sind entsprechend den Unteransprüchen vorgesehen. Insbesondere ist die selbstklebende Masse dadurch gekennzeichnet, daß darin mindestens ein die Hydroxy-Methyl-Glutaryl-CoA-Reduktase hemmender Wirkstoff enthalten ist, und daß Strukturelemente einer Beta-Hydroxycarbonsäure (I) oder eines Tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyrans (II) enthalten sind. Der Wirkstoff kann in Form seines Salzes oder in Form eines Esters vorliegen.



Für das erfindungsgemäße Pflaster kann eine selbstklebende Masse auf Basis von Polyacrylat, Silikon, Ethylen-Vinylacetat, Kautschuk, kautschukähnlicher synthetischer Homo-, Co- bzw. Blockpolymere, oder eines Schmelzklebers oder dergleichen eingesetzt werden.

Massen auf Polyacrylatbasis sind dadurch gekennzeichnet, daß zu ihrer Herstellung Acrylsäure und/oder Alkylacrylsäure, insbesondere Methacrylsäure bzw. dessen Derivate, insbesondere die Alkylester, eingesetzt werden. Unter den Alkylestern der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure sind diejenigen mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen im Alkylrest bevorzugt, insbesondere Methyl-, Ethyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, 2-Ethylbutyl-, n-Hexyl-, Heptyl-, n-Octyl-, Isooctyl-, 2-Ethylhexyl-, n-Decyl-, Isodecyl-, n-Dodecyl- und Stearylacrylat bzw. -methacrylat. Daneben können weitere Comonomere am Aufbau des Polymers/Copolymers beteiligt sein. Beispiele sind Acryl- und/oder

Methacrylamid, Hydroxyalkylester und Polyalkylenglykolester der Acryl- und/oder Methacrylsäure, stickstoffhaltige Monomere der Acryl- und/oder Methacrylsäure oder deren Salze, Ethylen, Vinylacetat, Vinylpropionat, Vinylbutyrat, Vinylpyrrolidon, Vinylchlorid, Vinyltoluol, Acrylnitril oder Styrol.

Massen auf Silikonbasis sind dadurch gekennzeichnet, daß sie ein großes freies Volumen, eine niedrige Glasübergangstemperatur, eine hohe Flexibilität, und eine hohe Gaspermeabilität aufweisen, biokompatibel sind, eine niedrige Oberflächenspannung und eine gute Benetzbarkeit besitzen, wärmostabil sowie chemisch inert sind und über gute Klebrigkeit, Adhäsion und Kohäsion verfügen. Typischerweise enthalten Massen auf Silikonbasis ein Polykondensat, umfassend ein niedrigviskoses Polydimethylsiloxan und ein Silikatharz, gekennzeichnet durch ein dreidimensionales Netzwerk. Zur Steigerung der sogenannten Aminresistenz kann die endständige Hydroxylgruppierung des Polydimethylsiloxans mit Trimethylsiloxan kondensiert sein.

Beispiele für kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, die erfindungsgemäß Verwendung finden können, sind Polyisobutylen, Polyisopren, Polystyrol, Styrol-Butadien-Styrol-Copolymerisate, Styrol-Isopren-Styrol-Copolymerisate, Styrol-Ethylen/Propylen-Styrol-Copolymerisate, Styrol-Ethylen/Butylen-Styrol-Copolymerisate, Polyvinylether, Polyurethan, Polybutadien, Styrol-Butadien-Copolymerisate, Styrol-Isopren-Copolymerisate oder Styrol-Isopren-Butylen-Blockcopolymerisate.

Ferner kann eine mit der selbstklebenden Masse verbundene Rückschicht enthalten sein. Diese kann undurchlässig für den Wirkstoff sein und okklusiven Charakter aufweisen. Es können beliebige Materialien eingesetzt werden, die in herkömmlichen Präparaten Verwendung finden. Beispiele für derartige Materialien sind Celluloseacetat, Ethylcellulose, Polyethylen-terephthalat, weichgemachte Vinylacetat-Vinylchlorid-Copoly-

merisate, Nylon, Ethylen-Vinylacetat-Copolymerisate, weichgemachtes Polyvinylchlorid, Polyurethan, Polyvinylidenchlorid, Polypropylen, Polyethylen, Polyamid oder Aluminium.

Die Zusammensetzung kann ferner enthalten: Klebrigmacher, Penetrationsverbesserer, Mittel zur Linderung von Hautreizungen, Metallionen wie Aluminium oder Titan, und zur Erhöhung der Kohäsion Weichmacher, Paraffine, zyklische Kohlenwasserstoffe oder pflanzliche Öle.

Als Mittel, welche die Klebrigkeit erhöhen, können Kolophoniharze, Polyterpenharze, Petroleumharze, Cumaron-Inden-Harze, Terpenphenolharze, Kohlenwasserstoffharze oder flüssige Polybutenharze verwendet werden.

Beispiele für die Penetration des Wirkstoffes verbessernde Mittel sind: Pyrrolidonderivate, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, Fettether, Paraffinderivate, Terpene, Ethylenglykolmonoalkylether, Polyoxyethylenalkylether, Polyoxyethylenarylether, Polyoxyethylenalkylester, Polyoxypropylenalkylether, Propylenglykolfettsäurederivate, Glycerinfettsäureester, Polysorbate, Poloxamere, Dialkylsulfoxide, Harnstoff und -derivate, Glyzerin, native Öle, Laurocaprame, Phospholipide, Amide, Aminosäuren, N,N-Dimethylformamid, N-Methylformamid, Acetonide, Calciumthioglycolat, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Alkylsulfate, Natriumlaurylsulfat, Tetrahydrofurfurylalkohol, N,N-Diethyl-m-toluamide, Anticholinergika, makrocyclische Verbindungen oder polare Lösungsmittel wie Isosorbitol und Panthenol.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann auch Mittel zur Linderung von Hautreizungen enthalten wie Bisabolol, Kamillenöl, Allantoin, Glyzerin oder Dipantenol.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert:

BEISPIEL: 1

626 g einer Lösung eines selbstklebenden Polymers auf Silikonbasis (z.B. BIO PSA X7-4301, 70 Gew.-% in n-Heptan) und 48 g 2-Pyrrolidon (mit Lovastatin) wurden gemischt und als 600 µm dicker Film mit Hilfe einer Rakel auf eine fluorpolymerisierte Polyesterfolie (z.B. Scotchpak® 1022) aufgetragen. Der feuchte Film wurde für 30 Minuten bei 50 °C getrocknet und anschließend mit einer Polyesterfolie (z.B. Hostaphan RN 15) kaschiert. Das Flächengewicht eines derartig hergestellten Klebefilms betrug etwa 300 g/m². Aus dem Laminat wurden mittels geeigneter Stanze TTS der gewünschten Größe ausgestanzt und die in-vitro Permeation durch isolierte Kuheuter-Haut gemessen. Die Flußrate lag über einen Zeitraum von 72 Stunden durchschnittlich bei 0,3 µg/cm²/h.

BEISPIEL 2

459,2 g einer Lösung eines selbstklebenden Polymers auf Silikonbasis (z.B. BIO PSA X7-4301, 70 Gew.-% in n-Heptan) und 6,6 g Ethyloleat (mit Lovastatin) wurden gemischt und als 600 µm dicker Film mit Hilfe einer Rakel auf eine fluorpolymerisierte Polyesterfolie (z.B. Scotchpak® 1022) aufgetragen. Der feuchte Film wurde für 30 Minuten bei 50 °C getrocknet und anschließend mit einer Polyesterfolie (z.B. Hostaphan RN 15) kaschiert. Das Flächengewicht eines derartig hergestellten Klebefilms betrug etwa 300 g/m². Aus dem Laminat wurden mittels geeigneter Stanze TTS der gewünschten Größe ausgestanzt und die in-vitro Permeation durch isolierte Kuheuter-Haut gemessen. Über einen Zeitraum von 72 Stunden diffundierte der eingearbeitete Wirkstoff nahezu quantitativ durch die Kuheuter-Haut.

BEISPIEL 3

85,34 g eines selbstklebenden, Carboxylgruppen enthaltenden Polyacrylats (z.B. Durotak 387-2052, 48,1 Gew.-% in einem Gemisch aus Ethylacetat, n-Heptan, 2-Propanol und Ethanol), 85,34 g eines hydrophilen Acrylatklebstoffgemisches (z.B. Plastoid E 35 H, 60 Gew.-% in Ethylacetat), 12,5 g Ethylacetat

sowie 8,4 g 2-Pyrrolidon (mit Lovastatin) wurden gemischt und als 400 µm dicker Film mit Hilfe einer Rakel auf eine silikonisierte Polyesterfolie (z.B. Hostaphan® RN100) aufgetragen. Der feuchte Film wurde für 30 Minuten bei 50 °C getrocknet und anschließend mit einer Polyesterfolie (z.B. Hostaphan RN 15) kaschiert. Das Flächengewicht eines derartig hergestellten Klebefilms betrug etwa 130 g/m².

A N S P R Ü C H E

1. Zubereitung, enthaltend mindestens einen die Blutfettwerte eines Organismus beeinflussenden Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines transdermalen therapeutischen Pflaster vorliegt, welches den Wirkstoff in einer an der hautabgewandten Seite mit einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht abdeckbaren selbstklebenden Matrixschicht enthält.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen die Hydroxymethyl-Glutaryl-CoA-Reduktase hemmenden Wirkstoff enthält.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der die Hydroxymethyl-Glutaryl-CoA-Reduktase hemmende Wirkstoff die Strukturmerkmale einer Beta-Hydroxycarbonsäure oder eines Tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyrans im Molekül enthält.
4. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der die Hydroxymethyl-Glutaryl-CoA-Reduktase hemmende Wirkstoff in Form eines Salzes oder in Form eines Esters vorliegt.
5. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der die Hydroxymethyl-Glutaryl-CoA-Reduktase hemmende Wirkstoff Lovastatin, Simvastatin, Mevastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Eptastatin oder Cerivastatin ist.
6. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Schicht der Matrix mindestens ein Homo-, Co- oder Blockpolymer enthält.

7. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Matrixschicht eine Masse auf der Basis von Polyacrylat, Silicon, Polyisobutylen, Polyisopren, Polystyrol, Ethylen-Vinylacetat, Kautschuk oder ähnlicher synthetischer Homo-, Co- oder Blockpolymere ist.

8. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Masse ein Schmelzkleber ist.

9. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Masse mindestens einen die Permeation des Wirkstoffs durch die Haut fördernden Hilfsstoff enthält.

10. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Masse mindestens einen die Klebrigkeit erhöhenden Hilfsstoff enthält.

11. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Masse mindestens einen Weichmacher enthält.

12. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Masse mindestens einen Hautreizungen lindernden Hilfsstoff enthält.

13. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Masse mindestens eine die Kohäsion beeinflussenden Stoff enthält.

14. Verwendung der Zubereitung zur Herstellung eines Mittels zum Senken erhöhter Plasmallipidspiegel, insbesondere bei systemischen Lipidstoffwechselstörungen, sogenannten Hyperlipoproteinämien, und Gefäßerkrankungen wie Herzinfarkt sowie bei arterieller Verschlusserkrankung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No.

PCT/EP 99/04757

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70 A61K31/366

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 99 24032 A (NOVO NORDISK A/S) 20 May 1999 (1999-05-20) page 9, line 23 - line 27 page 11, line 30 - page 13, line 6 claims 1,5,6,11-13,15	1,6,7,9, 14
A	US 5 629 014 A (KWIATEK ET AL.) 13 May 1997 (1997-05-13) cited in the application claims 1,29	1-14
A	EP 0 782 861 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO. INC.) 9 July 1997 (1997-07-09) page 4, line 54 - line 55 page 12 - page 17; examples 8-27	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 1999

Date of mailing of the international search report

03/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/04757

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924032 A	20-05-1999	AU 1143899 A US 5935987 A	31-05-1999 10-08-1999
US 5629014 A	13-05-1997	US 5503844 A AU 6952694 A EP 0655900 A JP 7509258 T WO 9426218 A	02-04-1996 12-12-1994 07-06-1995 12-10-1995 24-11-1994
EP 782861 A	09-07-1997	AU 3618795 A US 5891920 A WO 9611022 A	02-05-1996 06-04-1999 18-04-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 99/04757

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/70 A61K31/366

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETERecherchierte(r) Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 99 24032 A (NOVO NORDISK A/S) 20. Mai 1999 (1999-05-20) Seite 9, Zeile 23 - Zeile 27 Seite 11, Zeile 30 - Seite 13, Zeile 6 Ansprüche 1,5,6,11-13,15	1,5,7,9, 14
A	US 5 629 014 A (KWIATEK ET AL.) 13. Mai 1997 (1997-05-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,29	1-14
A	EP 0 782 861 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO. INC.) 9. Juli 1997 (1997-07-09) Seite 4, Zeile 54 - Zeile 55 Seite 12 - Seite 17; Beispiele 8-27	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsgemäßer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsgemäßer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. November 1999

Abschließungsdatum des internationalen Recherchenberichts

03/12/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04757

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9924032	A	20-05-1999	AU	1143899 A	31-05-1999
			US	5935987 A	10-08-1999
US 5629014	A	13-05-1997	US	5503844 A	02-04-1996
			AU	6952694 A	12-12-1994
			EP	0655900 A	07-06-1995
			JP	7509258 T	12-10-1995
			WO	9426218 A	24-11-1994
EP 782861	A	09-07-1997	AU	3618795 A	02-05-1996
			US	5891920 A	06-04-1999
			WO	9611022 A	18-04-1996